
**Effet de l'amiodarone sur la mortalité
dans le post-infarctus et l'insuffisance cardiaque.**

L'étude Cast, confirmée par une méta-analyse des divers essais randomisés avait montré que les antiarythmiques de classe 1 donnés à titre de prévention de la mort subite après infarctus (IM), s'ils amélioraient bien le tracé ECG, augmentaient en fait la mortalité totale, sans doute du fait de leur effet proarythmique propre¹. Seuls les beta-bloquants (hormis le Sotalol) avaient un effet bénéfique; la cordarone pour sa part ne paraissait pas présenter les mêmes risques que les autres antiarythmiques, mais on manquait encore d'essais contrôlés pour le confirmer. Depuis divers essais ont été réalisés, mais leur puissance insuffisante ne permettait pas de conclure. Par ailleurs le même risque de mortalité rythmique existe dans l'insuffisance cardiaque grave (IC) et des essais similaires ont été réalisés dans ce domaine. Le groupe canadien de l'Université McMaster vient de réaliser une méta-analyse de tous ces essais².

Après analyse de la littérature, 13 essais ont été retenus, concernant 6553 patients (5101 post-IM, 1452 IC), sélectionnés sur le seul critère du post-IM dans 2 études, sur des critères de sévérité Holter et/ou échographiques dans les autres. Tous les essais étaient randomisés, comparant l'amiodarone, 4 fois aux soins habituels sans aveugle, et 9 fois au placebo en double insu. La dose de charge durait 14 à 28 jours, la dose d'entretien variait selon les études de 400 mg/j à 1000 mg par semaine. Le suivi, en général de 1 à 2 ans, allait jusqu'à 4,5 ans dans une étude d'IC. L'âge moyen était de 61 ans.

La mortalité totale est réduite de 13% dans le groupe amiodarone (RR 0,87), avec un taux annuel de mortalité de 10,9 contre 12,3 dans le groupe contrôle. La mort subite- mort rythmique est réduite de 29% (RR 0,71). Les autres causes de mortalité (cardiaque non subite et autres causes) ne diffèrent pas sensiblement entre les deux groupes. Le bénéfice sur la mortalité totale est dû à la réduction des morts subites. Le bénéfice relatif de

l'amiodarone n'est pas significativement différent entre les groupes post IM et IC. Il en est de même pour les autres sous groupes (selon le taux de la fraction d'éjection, la fréquence des arythmies au Holter, la classe NYHA, l'âge ou le sexe). Par contre en raison du taux annuel d'évènements environ 3 fois plus grand dans le groupe IC, le bénéfice absolu y est nettement plus important.

Le taux d'interruption précoce du traitement variait de 4% à 54% selon les études, en moyenne de 29,4%. Il était plus important dans les études en double aveugle (41% au bout de 2 ans, vs 27% dans les groupes placebo) que dans les études non aveugles. Si l'analyse des résultats, au lieu d'être faite comme il est normal en intention de traiter, avait été faite sur les patients observants, la réduction de la mortalité serait passée de 13 à 18%. Parmi les effets secondaires l'hypothyroïdie est en tête (7,1% vs 1,3% avec placebo). Plus rares: l'hyperthyroïdie (1,4% vs 0,5%), les neuropathies, les pneumopathies interstitielles, les seules à risque vital (1,6% vs 0,5%).

Cette méta-analyse est importante:

- elle montre l'intérêt et les limites des méta-analyses en vue d'apporter une réponse là où les études isolées ne permettent pas de répondre avec suffisamment de certitude. Les auteurs en font une étude critique assez poussée, notamment sur le plan de l'hétérogénéité des données et s'ils concluent à un résultat significatif sur la mortalité totale et la mort subite, le caractère limite du bénéfice sur la mortalité totale ($p=0,030$), leur fait souhaiter une nouvelle étude de grande ampleur. Cela démontre que la méta-analyse ne pourra jamais remplacer un essai bien mené avec une taille suffisante.
- les auteurs concluent néanmoins sur la preuve apportée d'un effet bénéfique sur le risque de mort subite et donc sur l'intérêt de l'usage prophylactique de l'amiodarone. Ceci est particulièrement net dans les situations à plus haut risque où le bénéfice absolu est plus important: c'est le cas notamment en cas d'altération sévère de la fonction ventriculaire gauche ou d'IC grave.
- les auteurs font remarquer le taux d'effets secondaires relativement bas, mais insistent sur la nécessité d'une surveillance rigoureuse sous cet angle, particulièrement des pneumopathies interstitielles en raison de leur risque vital. Les risques thyroïdiens sont plus faciles à traiter.

1 - Teo H.K., Yusuf S., Furberg C.D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993; 270: 1589-1595. déjà analysé in Risques-bénéfices des antiarythmiques après infarctus du myocarde, Bibliomed ??????

2 - Amiodarone trials meta-analysis investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: met-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet, 1997, 350, 15, 1417-1424

Mots-clé: médicament, antiarythmique, amiodarone, mortalité,

Numéro 84 du 11 décembre 1997